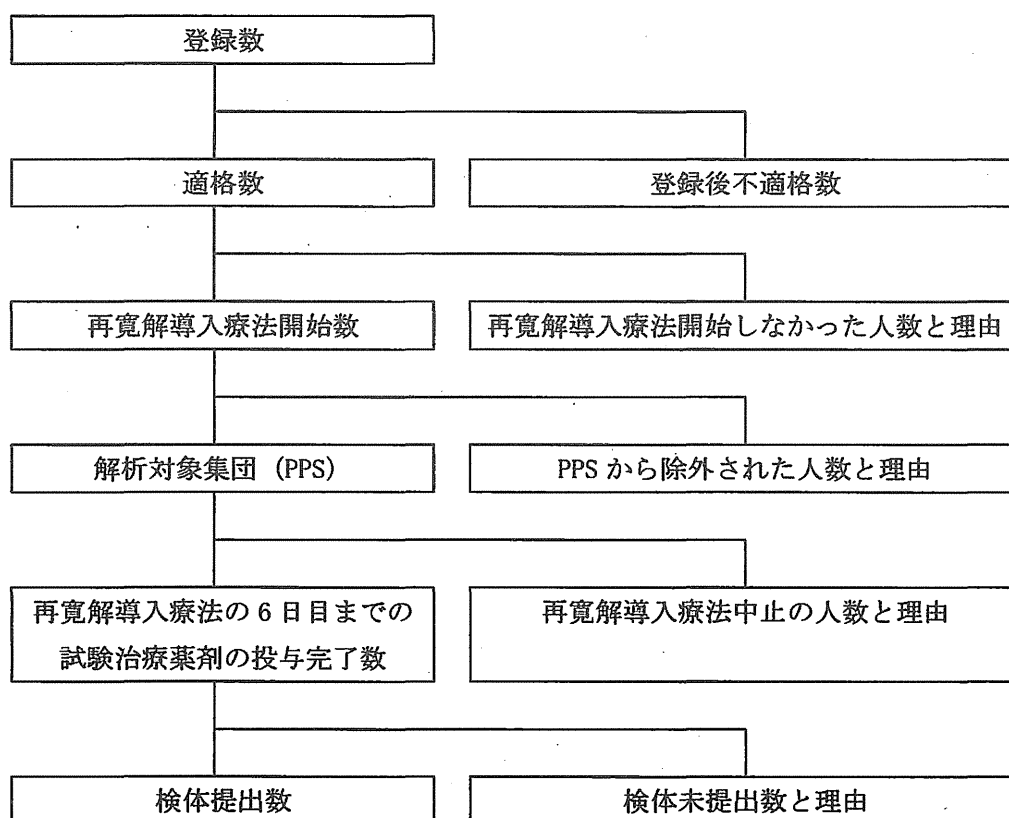


### 13. 統計学的事項

#### 13.1. 解析対象集団

##### 13.1.1. 症例の内訳

以下のフローチャートに従って、登録数、登録後不適格数、再寛解導入療法を開始した人数、解析対象集団の人数、再寛解導入療法を終了した人数、検体提出数を集計する。再寛解導入療法を開始しなかった症例、登録後不適格が判明した症例、検体未提出数については、別途理由を集計する。



### 13.1.2. 内訳の定義

全登録例：「5. 参加施設基準、症例登録、中央診断・中央検査、余剰検体保存の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録例、及び誤登録例を除いた集団を「全登録例」と定義する。

全適格例：「全登録例」から、当該臨床試験の研究代表者が治療研究委員会で検討した上で決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」と定義する。担当医、施設コーディネーター、施設責任医師、データマネージャーなど治療研究委員会以外が「不適格な可能性のある症例」と判定した対象を参考として、統計解析前に研究代表者及び治療研究委員会が「不適格例」の判定を実施し、「全適格例」を確定する。

全治療例：「全登録例」のうち、試験治療の一部もしくは全部が施行された全患者を「全治療例」と定義する。試験治療が全く施行されなかった「非治療例」の決定と、安全性の評価項目の解析対象集団からこれを除くかどうかについては、解析前に当該臨床試験の研究代表者が治療研究委員会で検討した上で決定する。

### 13.1.3. 解析対象集団の定義

最終解析及び中間解析における有効性の解析には、試験実施計画書に適合した解析対象集団(Per Protocol Set; PPS)を採用する。PPSは、全適格例のうち試験治療が少なくとも一部実施され、主要評価項目に重要な影響を及ぼし得る大きな試験実施計画書違反により、AML 委員会の検討によって解析対象外とされた症例を除いた症例と定義する。主要評価項目については、最大の解析対象集団(Full Analysis Set; FAS)を対象とした解析結果も参考値として算出する。FASは、全適格例のうち試験治療が少なくとも一部実施された症例と定義する。安全性の解析には、全治療例を安全性解析対象集団(Safety Analysis Set; SAS)として採用する。

### 13.1.4. 脱落・試験治療中止症例の取扱い

#### 13.1.3.1. 脱落・試験治療中止症例の定義

試験治療中止症例の定義は、「6.6. プロトコール治療終了」に従う。

#### 13.1.3.2. 脱落・試験治療中止症例の解析

本試験では、再寛解導入療法の6日目までの試験治療薬剤の投与完了の有無、試験治療中止の有無と中止理由、BMA-R2での寛解判定がなされたかどうかと判定不能の理由、追跡が2年以上なされたかどうかと追跡不能の理由を集計する。

#### 13.1.3.3. 脱落・試験治療中止症例の評価項目

「12. 主要又は副次評価項目」の定義に従い集計・解析を行う。脱落・試験治療中止の原因となった事象が発生した時点で当該症例の観察を打ち切りとはせず、患者から拒否される場合を除き、可能な限り評価項目の観察を継続する。

---

### 13.2. 主要評価項目に関する解析

本試験の主たる仮説は、試験治療が無効と判断される閾値寛解率 (P0) を 30 % と設定し、真の寛解率が、P0 より大きいというものである。この仮説を証明するために「寛解率が P0 以下である」という帰無仮説 (H0) に関して、二項分布に基づく検定を行う。帰無仮説が棄却されれば試験治療が有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。寛解率の区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

### 13.3. 予定症例数と研究期間の設定

本試験では、Simon の two stage design により必要症例数を計算する。期待寛解率 (Pa) 50 %、閾値寛解率 (Po) 30 % として、試験全体の有意水準を  $\alpha=0.05$  (片側)、 $\beta=0.2$  (検出力 80 %) とした場合、第一段階で 15 例、第二段階で 31 例 (合計 46 例) の症例数が必要になる。途中脱落例等を考慮し、50 例を目標症例数とする。

小児 AML の初回再発例と寛解導入不能例を合わせた対象症例は年間 30 例前後と予想される。種々の理由による登録不能例を考慮して年間 25 例前後が登録されると仮定して、必要な登録期間を 2 年とする。追跡期間は、登録終了後 2 年とする。

### 13.4. 副次評価項目の解析

OS および EFS については、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、1 年および 2 年時点の全生存率・無イベント生存率について、95 % 信頼区間を Greenwood の公式を用いて算出する。寛解導入療法後の FACS による MRD 陽性率に関しては、二項分布の正確な信頼区間を用いて区間推定を行う。検体未提出の理由、白血病特異抗原の非表出など MRD 測定不能の理由を、別途集計する。有害事象について、発生頻度および発生割合を事象別、重症度別に算出する。

### 13.5. 中間解析試験早期中止

#### 13.5.1. 中間解析の目的

登録途中で予想したよりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合に研究を中止する (無効中止) 目的で登録中に 1 回の中間解析を行う。逆に予想したよりも有効性が優れていることが判明した場合は、それ以上研究に参加する患者に対する倫理性は問題とならず、かつ、次の第 III 相試験のために安全性についても十分なデータを蓄積する必要があることから、登録は中止しない (有効中止はしない)。

#### 13.5.2. 中間解析と早期中止

本試験では、Simon の two stage design を用いる。「13.3. 予定症例数と研究期間の設定」で述べたように、Simon の two stage design で必要な症例数は、第一段階で 15 例、第二段階で 31 例である。従って、適格症例が 15 例登録された次の定期モニタリングの時点で、無効中止を目的とした主要評価項目に関する中間解析を行う。すなわち、最初の登録 15 例目の患者までにおける寛解導入数が 4 例以下の場合、閾値寛解率 30 %

を下回るため無効と判断されて本試験の早期中止が決定されるが、審査から公表までの手順については次項に記載する。

### 13.5.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析報告書としてデータセンターより効果安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否、および結果公表の可否について審査を受ける。効果安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否、および研究実施計画書改訂の要否、結果公表の可否を勧告する。中間解析報告書の審査により、効果安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者および治療研究委員会は勧告内容を検討し、試験の中止または研究実施計画書内容の変更を行うか否かを決定する。日本小児血液学会臨床試験審査検討委員会の承認後に、治療研究委員会が研究実施計画書内容を変更したい場合には、研究代表者は変更内容の実行に先だて「研究実施計画書改訂申請」を効果安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない。効果安全性評価委員会の勧告に基づいて試験を中止、または試験の一部を変更する場合には、研究代表者は JPLSG 運営委員会の了承を得なければならないが、緊急を要するときは研究代表者の判断で試験の継続を一旦中断することができる。研究代表者は効果安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JPLSG 運営委員会の指示に従う。

### 13.6. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべての評価項目に対する解析を行う。それ以外の時期には、研究実施計画書に記載した場合、または効果安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、主要評価項目の群間比較、有効性に関する副次的評価項目の群間比較は行わない。最終解析結果は統計解析責任者を含むデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究代表者、治療研究委員会委員長、臨床試験審査検討委員会、JPLSG 運営委員長に提出する。研究代表者および治療研究委員会は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、治療研究委員会委員長の承認を得て、臨床試験審査検討委員会、データセンター、JPLSG 運営委員長に提出する。臨床試験審査検討委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

### 13.7. 安全性モニタリング

「10. 有害事象」で規定する有害事象報告のうち、死亡およびCTCAE grade 4 以上の非血液毒性の発生数を、適宜確認する。以下の基準に基づいて患者登録を一旦中止し、効果安全性評価委員会に本試験の早期中止について諮問する。

1) 治療開始症例において、死亡割合の 95 %信頼区間の下限が 10 %以上となった場合

治療開始患者数	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
死亡数	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5

治療開始患者数	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	5	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	8

2) 治療開始症例において、CTCAE grade 4 以上の非血液毒性発生割合の 95 %信頼区間の下限が 20 %以上となった場合

治療開始患者数	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Grade4 以上の非血液毒性発生数	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	7	7	7	8

治療開始患者数	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Grade4 以上の非血液毒性発生数	8	8	8	9	9	9	10	10	10	10	11	11	11	12

## 14. 倫理的事項

### 14.1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（2008年10月ソウル総会で修正、日本医師会：[http://www.med.or.jp/wma/helsinki08\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）（厚生労働省：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>）に従って本試験を実施する。

### 14.2. インフォームドコンセント

#### 14.2.1. 患者への説明（「臨床研究に関する倫理指針」参照）

登録に先立って担当医は代諾者に説明文書（関連書類の説明文書）を渡し、以下の内容について口頭で詳細に説明する。

お子さまの病気について

本試験がJPLSGの試験であること

本試験治療が臨床試験であること

本試験の目的と治療方法、期間

本試験の試験治療内容について

本試験治療の中止について

本試験への参加と同意の撤回について

本試験に参加されない場合の代替治療法について

本試験参加に伴って予想される利益と不利益

本試験での予想される副作用とその対応方法について

本試験における中央診断、中央検査について

費用負担について

補償について

プライバシーの保護について

データの二次利用について

本試験の審査・承認について

本試験の資金源について

利益相反について

本試験に参加している間のお願い

本試験に伴う試料等の保存及び使用方法並びに保存期間について

質問の自由について

#### 14.2.2. 同意

本試験の同意を得る際は、代諾者へ説明後十分な時間を与えた後、内容を良く理解したことを確認した上で、本試験参加への意思確認を行う。本試験参加に同意した場合は、別紙の同意書を用いて、説明した医師、代諾者と患者の続柄、同意を得た日付、患者の同意取得時年齢も記載した上で説明した医師、代諾者が各々自署をする。同意書は2部

作成し 1 部は代諾者に手渡し 1 部は施設で保管する。

#### 14.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターに知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される匿名化番号（JPLSG 登録コードや AML-R11 症例登録番号）を用いて行う。これにより、個人情報漏洩の危険性を最低限に抑える措置を講じて遂行する（「9.1. オンライン画面の種類および書類の種類」参照）。

#### 14.4. JPLSG Ptosh オンライン登録システムのセキュリティ

登録に使用するPtoshオンライン登録システムは、JPLSGとNPO-OSCRとの契約によって使用され、以下の方法でセキュリティが確保されている。

##### 1) ネットワークセキュリティ

- ・毎日マシンウイルスチェックとシステム動作確認を行っている。
- ・毎日データのフルバックアップを行っている。
- ・OSのアップデートとセキュリティのパッチ当ては必要に応じて迅速に行われる。

##### 2) システムセキュリティ

- ・データ通信内容はSecure Socket Layer (SSL) 方式による暗号化で保護されている。
- ・全てのデータがサーバで保管され、ユーザーのパーソナルコンピュータにデータを残さない。したがって、登録用のパーソナルコンピュータを専用化する必要はない。
- ・システム利用にはユーザー認証（ユーザーIDとパスワード）が必要である。
- ・一定時間が経過すると自動的にログアウトされる。

##### 3) データ変更履歴

- ・1度保存されたデータが修正・変更された場合、変更者、変更日時、変更内容はデータ変更履歴として保存される。

#### 14.5. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守しなければならない。

#### 14.6. 日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認

本試験は日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認を受けている。

#### 14.7. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

本試験への参加に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB(機関審査委員会: Institutional Review Board)で承認されなければならない。

承認が得られた場合は承認文書をデータセンターへ FAX する。

## 14.8. プロトコールの内容変更

### 14.8.1. プロトコールの内容変更の区分

日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認後に、AML 委員会がプロトコール内容を変更したい場合には、研究代表者は変更内容の実行に先だって「プロトコール改訂申請」を効果安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない。

プロトコール内容の変更は、改正、改訂、修正・補足の 3 種類に分けて取り扱う。改正・改訂の区別は効果安全性評価委員会が行うため、これについての研究者の委員会審査申請はすべて「改訂申請」でよい。プロトコールの修正・補足に関しては、効果安全性評価委員会への審査申請は不要であるが、報告を要するものとする（書式は問わない）。改正、改訂、修正・補足は以下の定義に従う。

#### (1) 改正

試験に参加する患者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、または試験のプライマリーエンドポイントに関連するプロトコールの部分的変更。AML委員会委員長の承認、および各施設倫理審査委員会の審査承認を要する。カバーページにJPLSG 効果安全性評価委員会の承認日を記載する。

#### (2) 改訂

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のプライマリーエンドポイントにも関連しないプロトコールの変更。AML委員会委員長の承認を要する。施設倫理審査委員会の審査承認については各施設の取り決めに従う。カバーページにAML委員会委員長の承認日を記載する。

#### (3) 修正・補足

プロトコール内容の変更ではなく、誤解を受けやすい文面の訂正や、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/AML委員会から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。AML委員会委員長の承認を要する。通常、施設倫理審査委員会の審査承認は不要である。カバーページへの記載も不要。

### 14.8.2. プロトコール改正/改訂時の倫理審査委員会承認後の対応

改正（施設によっては改訂も含む）に対する倫理審査委員会の承認が得られた場合、各施設の研究責任者は IRB 承認書をデータセンターへ FAX または郵送にて提出する。IRB 承認書原本は施設が保管する。



#### 14.9. 健康被害の補償

本試験の対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑み、治療に関連した死亡を含む健康被害がやむを得ず発生することが予測される。本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本試験組織自体はこれを補償しない。本試験において用いられる薬剤により健康被害が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償される場合があるが、抗癌剤、免疫抑制剤などの薬剤は適応内、適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本試験にこれらの薬剤による健康被害に対する補償金は支払われない。

## 15. 研究組織

### 15.1. 研究グループ

本試験は、特定非営利活動法人日本小児白血病リンパ腫研究グループの臨床試験として行われる。

AML 委員会は、JPLSG の治療研究委員会の一つとして各研究グループ選出の委員で構成され、本試験の遂行にあたって中心的役割を果たす。

#### ver. 1.1 JPLSG 理事長

(2012年4月1日まで)

堀部敬三

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター

〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL:052-951-1111(内線2775) FAX:052-963-5503

E-mail:horibek@nnh.hosp.go.jp

(2012年4月2日から)

水谷修紀

東京医科歯科大学小児科

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

TEL:03-5803-5244 FAX:03-3818-7181

E-mail:smizutani.ped@tmd.ac.jp

#### JPLSG 運営委員長

(2012年4月1日まで)

鶴澤正仁

愛知医科大学医学部小児科

〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21

TEL:0561-62-3311(内線2387) FAX:0561-62-2886

E-mail:mtsuru@aichi-med-u.ac.jp

(2012年4月2日から)

足立壮一

京都大学医学研究科人間健康科学系専攻

〒606-8507

京都市左京区聖護院川原町53

TEL:075-751-3949 FAX:075-751-3949

E-mail:adachiso@kuhp.kyoto-u.ac.jp

## 15.2. 治療研究委員会と委員会代表者

### AML 委員会

委員長：足立壮一

京都大学医学部人間健康科学科

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54

TEL : 075-751-3297 FAX : 075-752-2361

E-mail : adachiso@kuhp.kyoto-u.ac.jp

ver. 1.1

委員：多賀 崇 (滋賀医科大学小児科)

盛武 浩 (宮崎大学医学部小児科)

木下明俊 (聖マリアンナ医科大学小児科)

高橋浩之 (東邦大学医療センター大森病院小児科)

多和昭雄 (国立病院機構大阪医療センター小児科)

照井君典 (弘前大学医学部小児科)

岩本 彰太郎 (三重大学医学部附属病院小児科)

富澤大輔 (東京医科歯科大学医学部附属病院小児科)

中山秀樹 (国立病院機構福岡東医療センター小児科)

嶋田 明 (岡山大学病院小児科)

工藤寿子 (静岡県立こども病院血液腫瘍科)

## 15.3. 研究代表者/研究事務局

中山秀樹

国立病院機構福岡東医療センター小児科

〒811-3195 福岡県古賀市千鳥1丁目1-1

TEL : 092-943-2331 FAX : 092-943-8775

E-mail : hnkym415@gmail.com

## 15.4. 参加施設

別紙参照

## 15.5. JPLSG 倫理委員会

委員長：小原 明 (東邦大学医療センター大森病院輸血部)

## 15.6. 効果安全性評価委員会

研究期間中は、効果安全性評価委員会により、監視をうける。

ver. 1.1

委員長 清井 仁 (名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学)

委員 金森平和 (神奈川県立がんセンター血液腫瘍科)

一戸辰夫 (佐賀大学血液腫瘍科)

### 15.7. 形態中央診断施設

宮地 勇人

東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143

TEL : 0463-93-1121(内線2450) FAX : 0463-93-8607

### 15.8. キメラ遺伝子と FLT3-ITD スクリーニング施設

ver. 1.1 堀部 敬三、山下 友加

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因診断研究室

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL : 052-951-1111 (内線2778) FAX : 052-951-9075

### 15.9. 細胞表面マーカー中央検査施設

(検体到着日：火・木)

平松 英文

京都大学医学部小児科

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54

TEL : 075-751-3297 FAX : 075-752-2361

(検体到着日：月、水、金)

出口 隆生、駒田 美弘

三重大学医学部小児科臨床研究棟3F 免疫研究室

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

TEL:059-232-1111(5640) FAX : : 059-231-5412

### 15.10. フローサイトメトリーによる MRD (FCM-MRD) 解析施設

岩本 彰太郎、駒田 美弘

三重大学医学部附属病院小児科

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

TEL:059-232-1111(内線5640) FAX : 059-231-5412

平松 英文

京都大学医学部小児科

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54

TEL : 075-751-3297 FAX : 075-752-2361

### 15.11. WT1mRNA 測定施設

山下 友加、嶋田 明

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因診断研究室

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL : 052-951-1111 (内線2778) FAX : 052-951-9075

15.12. G-CSF 受容体検査施設

足立壮一

京都大学医学部人間健康科学科

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町53

TEL & FAX : 075-751-3949

15.13. 病理中央診断施設

伊藤雅文

名古屋第一赤十字病院病理部

〒453-8511 名古屋市中村区道下町3-35

TEL (052)481-5111, FAX (052)485-1181

15.14. 余剰検体保存施設

責任者：藤本純一郎

独立行政法人国立成育医療研究センター

臨床研究センター

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

TEL: 03-3416-0181(内線5050) FAX : 03-3416-4147

E-mail: fujimoto-j@ncchd.go.jp

15.15. 監査委員会

委員長：小田慈

岡山大学大学院保健学研究科

〒700-8558 岡山県岡山市鹿田町2-5-1

TEL:086-235-7251 FAX:086-221-4745

E-mail : megoda@md.okayama-u.ac.jp

15.16. データセンター

特定非営利活動法人 臨床研究支援機構 (NPO OSCR)

OSCR データセンター

データセンター長：齋藤明子

名古屋医療センター臨床研究センター 臨床研究企画室 臨床疫学研究室

〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター内

TEL:052-951-1111 (内線2751) FAX:052-972-7740

E-mail:oscrdata@nnh.hosp.go.jp

---

15.17. 統計解析責任者

田中司朗

京都大学医学部附属病院 探索医療センター 検証部

15.18. プロトコール作成者

中山秀樹 (国立病院機構福岡東医療センター小児科)

足立壮一 (京都大学医学部人間健康科学科)

多賀 崇 (滋賀医科大学小児科)

富澤大輔 (東京医科歯科大学医学部附属病院小児科)

盛武 浩 (宮崎大学医学部小児科)

岩本 彰太郎 (三重大学医学部附属病院小児科)

照井君典 (弘前大学医学部小児科)

15.19. プロトコール作成支援

岡部有貴子、齋藤明子

OSCR データセンター

ver. 1.1 15.20. JPLSG Ptosh オンラインシステム作成 (Ptosh: Patient Data Organizing System)

特定非営利活動法人 臨床研究支援機構 (NPO-OSCR)

〒466-0826 名古屋市昭和区滝川町26番1号 B棟711号

国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター

〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1

15.21. 利益相反

本試験は、厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 「小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する標準的治療法の確立」 (研究代表者: 足立壮一、京都大学医学部人間健康科学科) の援助を得ている。

本試験の試験治療に用いる薬剤のうち、G-CSF 製剤は中外製薬 (株) より、Flu 製剤はジェンザイム・ジャパン (株) より研究利用のための無償提供を受けている。

## 16. 研究成果の発表

以下、JPLSG 規約に準じる。

- 1) 共同治療研究の成果及び保存検体を利用した基礎的研究 (以下、併せて共同研究と呼ぶ) の成果の発表の場は、原則として、国際的欧文雑誌、国際学会ないしは全国レベルの学会とする。発表者はJPLSG の報告であることを明記しなければならない。
- 2) 本試験の各参加施設は、共同研究の一部であっても、個々の施設の症例で得られた研究成果に関しては、個々の施設の責任において発表して差しつかえない。但し、本試験の終了を待って結論を導くべき事柄、例えば治療成績などについては言及してはならない。
- 3) プロトコールで規定された主たる解析と最終解析以外の発表に際しては、事前に効果安全性評価委員会の承認を得ることが必要である。ただし、研究代表者または研究事務局による、研究のendpointの解析結果を含まない研究の紹介目的の学会・論文 (総説) 発表、および登録終了後の患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は治療研究委員会およびデータセンター長にデータの確認をおこない、運営委員会の了承を得て行うことができる。
- 4) 共同研究の成果の学会発表、論文執筆に関しては、治療研究委員会の推薦を受けて運営委員会が発表者、執筆者を指名する。原則として筆頭を執筆者とし、以下研究代表者、研究メンバー、統計担当 (公表のための解析を行った時点での担当者1名)、治療研究委員会代表者の順とする。すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。
- 5) 学会発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について治療研究委員会が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究委員会が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局とデータセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。
- 6) 論文発表の共著者、学会発表の共同演者の選択は以下の条件のいずれか一つ以上を満たす者とする。
  - (1) 計画立案に中心的役割を果たした。
  - (2) 集計解析に直接関わった。
  - (3) 論文執筆に深く関わった。
  - (4) 総括責任者 (研究責任者、治療研究委員会の委員長など)。
  - (5) 一定以上の症例数を登録した施設会員の研究責任者。  
この場合、基準となる症例数は研究ごとに運営委員会で定める。ただし、登録および追跡調査の協力を完全に行っている施設に限るものとする。
- 7) JPLSG の研究成果公表のための論文費用は、JPLSG が負担する。

- 8) 研究代表者の了解を得て、総説的講演あるいは論文内容の一部として共同研究の成果を利用することができる。この場合は JPLSG のデータであることを明記する。ただし、利用可能な共同研究の成果は学会または論文に発表されたものに限定するものとする。
- 9) 共同研究の成果発表担当者は、その発表や執筆内容を JPLSG 運営委員会で報告する。
- 10) 担当者が発表、執筆した共同研究の成果は、全会員の共有の財産とする。その利用に際しては、研究代表者の了解を得るものとする。この場合、発表担当者は各施設会員の求めに応じて、既に公表された成績等に関して問い合わせに応じる義務がある。
- 11) 発表に際し、適用外薬剤を無償で提供した両企業に事前に発表する旨を事前に通知することを要求されているが、内容については通知しない。



17. 参考文献：

1. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2009 Aug; 27(24):4007-13.
2. Kern W, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy: relevance of cytogenetic abnormalities. *Leukemia*. 2000 Feb;14(2):226-31.
3. Montillo M, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 1998 Jun;58(2):105-9.
4. Fleischhack G, et al. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol*. 1998 Aug;102(3):647-55.
5. Luczyński W, et al. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia—preliminary report. *Med Sci Monit*. 2001 Jan-Feb;7(1):125-9.
6. Hashmi KU, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute leukaemias: single centre study. *J Pak Med Assoc*. 2005 Jun;55(6):234-8.
7. McCarthy AJ, Pitcher LA, Hann IM, Oakhill A. FLAG (fludarabine, high-dose cytarabine, and G-CSF) for refractory and high-risk relapsed acute leukemia in children. *Med Pediatr Oncol*. 1999 Jun;32(6):411-5.
8. Pastore D, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol*. 2003 Apr;82(4):231-5. Epub 2003 Mar 15.
9. Hänel M, et al. Mito-flag as salvage therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Onkologie*. 2001 Aug;24(4):356-60.
10. <http://www.jalsg.jp/03/04.html>
11. Kaspers GJL, et al. Addition of Liposomal daunorubicin (DaunoXome®) to FLAG significantly improves treatment response in pediatric relapsed AML: Final results from the International Randomised Phase III Study Relapsed AML 2001/01. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 114: Abstract 18
12. Pawson R, Potter MN, Theocharous P, Lawler M, Garg M, Yin JA, Rezvani K, Craddock C, Rassam S, Prentice HG. Treatment of relapse after allogeneic bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning (FLAG +/- Ida) and second allogeneic stem cell transplant. *Br J Haematol*. 2001 Dec;115(3):622-9.
13. Steinmetz HT, Schulz A, Staib P, Scheid C, et. Al. Phase-II trial of idarubicin,

- fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML. *Ann Hematol.* 1999 Sep;78(9):418-25.
14. Yalman N, Sarper N, DevecioJ, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. *Turk J Pediatr.* 2000 Jul-Sep;42(3):198-204.
  15. de la Rubia J, Regadera A, Martín G. et al. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. *Leuk Res.* 2002 Aug;26(8):725-30.
  16. Virchis A, Koh M, Rankin P, et al. Fludarabine, cytosine arabinoside, granulocyte-colony stimulating factor with or without idarubicin in the treatment of high risk acute leukemia or myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2004;124:26-32.
  17. Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther.* 2006 Sep-Oct;13(5):389-93.
  18. 中山秀樹、他 (小児 AML 共同治療研究会)。小児 AML99 再発例の検討。第 48 回日本小児血液学会 (大阪) 2006 年 11 月 26 日
  19. Fagioli F, Zecca M, Locatelli F, et al. Allogeneic stem cell transplantation for children with acute myeloid leukemia in second complete remission. *J Pediat Hematol Oncol* 2008; 30: 575-583.
  20. Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2010; 24: 1422-1428.
  21. 中山秀樹、他 (JPLSG AML 委員会)。小児急性骨髄性白血病再発例に対する FLAG/FLAG+ $\alpha$ 療法の調査の報告。第 50 回日本小児血液学会 (東京) 2008 年 11 月 14 日
  22. 矢川綾子、他。造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症に thrombomodulin  $\alpha$  が奏功した男児例。第 52 回日本小児血液学会 (大阪) 2010 年 12 月 18 日
  23. 外山大輔、他。再発 AML に対する gemtuzumab ozogamicin の使用経験。第 52 回日本小児血液学会 (大阪) 2010 年 12 月 18 日
  24. 三木瑞香、他。Gemtuzumab ozogamicin で寛解が得られた急性骨髄性白血病の一例。第 52 回日本小児血液学会 (大阪) 2010 年 12 月 18 日
  25. Lanzkowsky P : *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 4th edition, Academic Press, London, 2005(p429)
  26. 小児造血器腫瘍の診断の手引き第 1 版、厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業) 「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班、p7
  27. Miyawaki S, Hatsumi N, Tamaki T, at al. Prognostic potential of detection of WT1 mRNA level in peripheral blood in adult acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.*
-

2010 Oct;51(10):1855-61.

28. Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5195-201. Epub 2009 Sep 14.
29. Rubinitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia; result of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11:543-52.

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# 一定期モニタリングレポート

第13回

## 小児急性骨髄性白血病（AML）に対する 多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験

AML 委員会

研究代表者／研究事務局

多和昭雄

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター小児科

モニタリング期間 : 2011年11月1日～2012年4月30日

研究代表者への提出日 : 2012年7月26日

試験進捗 : 登録終了

予定登録数 : 254例

(低リスク群: 110例、中間リスク群: 102例、高リスク群: 42例)

登録開始日 : 2006年11月1日

登録終了日 : 2010年12月31日

追跡終了 : 2012年4月30日

作成: OSCR データセンター

(データセンター長: 齋藤明子、担当: 三和郁子)